Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Kinderklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. — Direktor: Prof. Dr. F. Goebel.

1934

Leistungen und Aussichten aktiver Immunisierungsmethoden zur Seuchenbekämpfung im Kindesalter (mit Ausnahme der Pockenimpfung).

I. Über Antikörperbildung des jungen Organismus.
II. Über die Leistungen aktiver Immunisierungsmethoden zur Bekämpfung
  a) der Diphtherie,
  b) des Scharlachs,
  c) der Masern,
  d) des Keuchhustens.
III. Über die Aussichten aktiver Immunisierungsmethoden zur Seuchenbekämpfung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von

Horst Berger, Medizinalpraktikant

aus Weißenfels (Saale).

1934.

Buchdruckerei Willibald Nitsche, Weißenfels (Saale).

Meinen Eltern

I.

Unsere bisherigen Maßnahmen zur Seuchenbekämpfung haben eine Reihe von Krankheiten ganz oder zum größten Teil zum Verschwinden gebracht. Diphtherie, Scharlach, Masern und Keuchhusten, die ja vor allem das Kindesalter bedrohen, können wir mit diesen Maßnahmen nicht weiter eindämmen; ja zum Teil versagen sie hier überhaupt (Wildtgrube und Peters). Im Jahre 1929 starben in Deutschland an Diphtherie 4057, an Scharlach 1430, an Masern 2858, und an Keuchhusten 3454 Menschen (Statistisches Jahrbuch für das deutsche Reich 1931). Rechnet man dazu die ja um ein Vielfaches größere Zahl der Erkrankungen, sowie der Spätschäden und Komplikationen, so ergibt sich ein deutliches Bild über den Schaden, den diese Seuchen im Volke anrichten. Verbesserungen unserer Seuchenbekämpfung sind also notwendig.

Eine biologische Prophylaxe erscheint zur Zeit besonders geeignet, weil die wirtschaftliche Notlage auch in der sozialen Hygiene zu Sparmaßnahmen zwingt. Es ist die Frage, ob die Leistungen der aktiven Immunisierungsmethoden so sind, daß wir Aussicht haben, die Seuchenbekämpfung damit wirksamer zu gestalten?

Für die aktive Immunisierung ist es zunächst wichtig zu wissen, von welchem Lebensalter an der Organismus in der Lage ist, spezifische Antikörper zu bilden.

Sehr junge Tiere und dementsprechend Neugeborene und junge Säuglinge hat man bisher, gestützt auf Beobachtungen am Menschen und auf Tierversuche von Neufeld und Eguchi, von Ossinin und Schkarin, Friedberger und Simmel u. a. als schlechte Bildner von Antikörpern angesehen. Frankenstein schreibt: „Diese (junge Säuglinge) sind nicht imstande, spezifische Antikörper zu bilden. Wir müssen daher unseren bisherigen Standpunkt von der Möglichkeit der aktiven Immunisierung der Säuglinge aufgeben.“ Dem stehen aber Beobachtungen von Feldt und Schott, von Eguchi und Killian u. a. gegenüber. Prof. Goebel steht auf dem Standpunkt, dass es von den benutzten Antigenen abhängt, ob schon der junge Säugling Antikörper bildet.

Tierversuche, zu denen er mir die Anregung gab, sollten die Bildung von spezifischen Antikörpern gegen Menschenblut, von Hämolysinen, Hämagglutininen und Präzipitinen beim neugeborenen und fünf Wochen alten Kaninchen nachprüfen. Es wurde zunächst das Serum eines neugeborenen Kaninchens auf Hämagglutinine, Hämolysine und Präzipitine untersucht und keine gefunden. Dann wurde bei weiteren Tieren des gleichen Wurfes Menschenblut subkutan injiziert. Sie bekamen dreimal in Abständen von je zwei Tagen 1 ccm, 0,25 ccm[1]) und 1 ccm defibriniertes Menschenblut.

[1]) Die Herabsetzung der zweiten Dosis erfolgte, weil nach der ersten ein Tier einging; ob an der Injektion, steht nicht fest.

Nach etwa 8 Tagen fanden sich bei dem einen Tier im verdünnten Serum Hämagglutinine, aber keine Präzipitine und keine Hämolysine. Bei dem anderen Tier zeigten sich Hämagglutinine etwa eine Viertelstunde nach Anstellung des Versuches bis zu einer Serumverdünnung von 1 : 4 deutlich. Hämolysine und Präzipitine fanden sich nicht.

Von einem anderen, etwa 4 bis 5 Wochen alten Wurf, wurde zunächst ein Tier auf Antikörper gegen Menschenblut untersucht. Hier wurden keine Hämagglutine und keine Präzipitine gefunden. Aber es zeigte sich Hämolyse nach folgender Darstellung:

Hämolysine im Tierserum	unverdünnt	1 : 2	1 : 4	1 : 8
	++	+	beginnend	—

Zwei weitere Tiere des gleichen Wurfes wurden wieder mit defibriniertem Menschenblut vorbehandelt. Sie bekamen in gleichen Zeitabständen etwa doppelte Dosen wie die neugeborenen. Die Serumauswertung des einen Tieres ist leider mißglückt. Der Antikörperbestand des anderen Tieres ergibt sich aus folgender Aufstellung:

Im Tierserum	unverd.	1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32
H. Lysine	+	+	—	—	—	—
Präzipit.	+	?	—	—	—	—
H. aggl.	+	+	+	+	+	—

Aus diesen Versuchen können wir entnehmen, daß man nicht von einer vollständigen Unfähigkeit selbst des neugeborenen Tieres zur Bildung von Antikörpern sprechen kann. Dasselbe hatte Prof. Goebel schon vorher in seinen Beobachtungen gelegentlich der Auswertung zweier Gruppen von Kindern, die einer Reiztherapie unterzogen wurden, festgestellt. Er kommt zu dem Satz. „Man kann also weder von einer Unreife des Säuglings in der Fähigkeit der Antikörperbildung verallgemeinernd sprechen, noch sind aktive Immunisierungsmaßnahmen grundsätzlich aussichtslos. Allerdings verhält sich der junge Säugling gegen verschiedene Antikörper verschieden.“ Das Verhalten junger Säuglinge bei aktiver Immunisierung gegen Diphtherie hat neuerdings Blum nachgeprüft. Er hat Kinder von den ersten Lebensmonaten bis zu vier Jahren ohne vorherige Schickprobe mit T. A. immunisiert und den Immunitätszustand nach 3 bis 6 Monaten mit dem Schicktest nachgeprüft. Bis zum 9. Lebensmonat blieb die Probe in $^1/_3$ bis $^1/_4$ der Fälle positiv. Ältere Kinder reagierten zunehmend besser. Es ist also möglich, Säuglinge aktiv zu immunisieren, doch rechtfertigt der zu erwartende Erfolg keine Massenimpfung. Die Zeit um die Vollendung des ersten Lebensjahres müssen wir als günstigsten Termin hierfür ansehen.

Zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie sind verschiedene Methoden angegeben. Die älteste beruht auf der parenteralen Einverleibung von Diphtherie-Toxin, das durch einen entsprechenden Zusatz von Antitoxin unterneutral (mit einer „Giftspitze"), neutral, oder überneutral gemacht ist. (T. A.) Wir verdanken diese Methode v. Behring, der sie kurz vor dem Weltkrieg angab. Während man sich in Deutschland neutraler oder überneutraler T. A.-Gemische bedient, verwendet man in den U.S.A. nach langen Versuchen unterneutrale Gemische, die $^1/_{10}$ L_+-Dosis enthalten.

Eine Modifikation dieser Methode stellen die Toxin-Antitoxin-Flocken (T. A. F.) dar, die von H. Schmidt ausgearbeitet wurden. Sie beruht auf dem von Ramon studierten Phänomen, daß bei optimaler Mischung von Toxin und Antitoxin eine Ausflockung zu beobachten ist. Diese Flockung ist nach den Beobachtungen von Glenny und Pope, Ramon u. a. reversibel.

Die zweite, jüngere Methode verwendet sogenannte Toxoide. Nach Ehrlich ist ein Toxoid ein Toxin, das, seiner toxophoren Gruppe beraubt, nur noch die haptophore trägt. Beim Menschen wandte Ramon zuerst Toxoide an. Er nennt sein Präparat Anatoxin und sagt über dessen Eigenschaften:

1. Es ist in gar keiner Dosis für keine Tierart toxisch.
2. Sein Bindungs- und Immunisierungsvermögen ist vollkommen erhalten.
3. Es stellt eine irreversibele Modifikation des Toxins dar.
4. Seine Thermostabilität ist größer als die des Toxins.

Über einige Abarten dieser Präparate liegen so wenig Ergebnisse vor, daß wir sie übergehen können.

Für die Anwendung aller dieser Präparate gelten Voraussetzungen, wie sie Schick formuliert hat:

1. Der Klebs-Löfflersche Diphtherie-Bazillus ist der Erreger der Diphtherie-Erkrankung beim Menschen.

2. Das spezifische Toxin des Di.-Bazillus (Exotoxin) ist der ausschlaggebende Faktor in der Erzeugung der klinischen Symptome; die Bazillensubstanz, endotoxische und apotoxische Substanzen, sind an der Erzeugung des Krankheitsbildes nur unwesentlich beteiligt.

3. Das durch Injektion des Di.Toxins im Menschen erzeugte Antitoxin genügt zum Schutze gegen die Erkrankung und ebenso schützt ein im Blut vorhandener antitoxischer Blutkörper gegen die Erkrankung.

Diese Grundlagen wurden von einigen Autoren, vor allem von Friedberger angegriffen. Doch erscheinen Friedbergers Angriffe schon durch Siegl u. Kundratitz hinreichend abgewehrt.

Beachtlich erscheint hier auch die Erklärung Bessauers über das Wesen der Diphtherie-Infektion: In dem Spezialfalle der Diphtherie bedeutet antitoxische Immunität gleichzeitig antiinfektiöse Immunität. Der Diphtherie-Bazillus, ein Saprophyt, sondert ein Toxin, das lokal gewebeschädigend, nekrotisierend wirkt, ab. In und

auf dieser Nekrose können sich dann die Bakterien entwickeln und weiteres Gift bilden. Bei bestehender antitoxischer Immunität können keine Gewebeschäden entstehen; dem Bazillus sind Nährboden und Ausbreitungsmöglichkeit genommen.

Diese Ausführungen sprechen auch gegen das Verfahren, das von Böhme angegeben wurde. Mit dessen Präparat „Diphcutan" werden dem menschlichen Organismus lebende Di.-Bazillen subcutan einverleibt. Die Methode hat sich nicht durchsetzen können.

Schließlich hat Löwenstein noch eine vielversprechende Methode angegeben. Er geht davon aus, daß die Haut eine besondere Bedeutung als Immunitätsquelle habe (vergl. dazu auch den Vortrag von Prof. Wolf-Eisler auf dem Königsberger Scharlach-Kongreß 1928). Nur die akuten Exantheme wie Masern u. a. hinterließen eine wirkliche Immunität. Diesen Vorgang will er nachahmen und die Haut zwingen, das Antigen zu resorbieren. Zu diesem Zweck hat er eine Salbe angegeben, die eine mit Formol entgiftete Di.-Bazillenvollkultur enthält. Versuche, Antigene durch die Nasen- und Rachenschleimhaut zur Resorption zu bringen, wie sie von italienischer Seite, sowie von Ramon u. a. angegeben sind, ebenso solche von Lubinsky mit peroraler Einverleibung, haben bis jetzt nur wissenschaftliches Interesse.

Will man aktive Immunisierungsmethoden zur Seuchenbekämpfung anwenden, so müssen diese Methoden gewissen Forderungen genügen. Sie müssen preiswert, einfach anzuwenden und sicher wirksam sein. Über die Dauer des erzielten Schutzes muß Klarheit bestehen; auch muß die Impfung absolut unschädlich und nur mit einem Minimum an Beschwerden verbunden sein.

Über die Kosten des Verfahrens ist zu sagen, daß sie sich, den Erfolg vorausgesetzt, durch Ersparnisse in der Pflege Kranker reichlich bezahlt machen würden. Dies kann man für alle Massen-Immunisierungen annehmen, wenn man bedenkt, daß z. B. nach den Angaben Schloßmanns die Kosten für einen Anstaltsverpflegungstag eines Scharlachkranken sich auf RM 12,— beziffern.

Über die Einfacheit in der Anwendung dieser Präparate kann man geteilter Meinung sein. Mir erscheint jedenfalls ein Verfahren, bei dem mehrere Injektionen, dazu womöglich noch ein oder gar zwei Schickproben nötig sind, für die Durchführung im großen zu kompliziert. Die Beurteilung der Löwensteinschen Schutzsalbe hängt von der erforderlichen Einreibungszeit ab. Nach Gegenbaur hat L. $^1/_2$ Stunde gefordert, Thoenes hat $^1/_4$ Stunde gebraucht.

Zur Vereinfachung der Anwendungen werden noch Versuche gemacht. So berichten Ramon und Jensen über konzentrierte Anatoxine, bei denen man mit einer einzigen Injektion auskommt. Neuerdings haben Graham, Zajdel, Meynier, Piana, Minghini, Scarpa und Straus über günstige Ergebnisse mit nur einmaliger Applikation berichtet. Scarpa sagt in einer weiteren Arbeit, daß er nach einmaliger Anwendung 73,68 % Erfolge, gemessen am Schicktest, hatte, während in der gleichen Bevölkerung nach dreimaliger Anwendung 76,40 % Schicknegative festzustellen waren. Blasi hatte nach ein-

maliger und nach dreimaliger Impfung die gleichen günstigen Ergebnisse. Abweichend von diesen hatte Madon nach zweimaliger Anwendung von konzentriertem Anatoxin bessere Erfolge als nach einmaliger. Auch wird versucht, durch verschiedene Zusätze (Chlorcalzium u. a. nach Ramon) oder bei der Schutzsalbe durch Vorbehandlung der Haut durch Senföl (Baar und Benedikt), mit Sonnenbestrahlung oder spezifischer Salbe (Fiorentino) und durch Vorbehandlung mit NaOH oder Äther (Bosco, Scarzella) dem Ziele näher zu kommen. Versuche mit ähnlichen Salben von Bürgers und Nélis haben zu keinen klaren Ergebnissen geführt.

Die Wirksamkeit der einzelnen Präparate wird bei der Diphtherie mit drei verschiedenen Methoden untersucht. Einmal wird das Blutserum der Impflinge auf Antikörper ausgewertet, dann wird die Immunitätslage mit dem Schicktest nachgeprüft und schließlich ergibt sich auch aus dem statistischen Vergleich geimpfter und ungeimpfter Individuen ein Bild. Über diese Nachprüfungen liegt eine so umfangreiche Literatur vor, daß es für den einzelnen unmöglich erscheint, sie zu übersehen. v. Bókay hat jüngst zusammen mit anderen Autoren eine recht umfassende Darstellung der Diphterie gegeben. Von den Ergebnissen dieser Autoren werde ich mich deshalb leiten lassen und neuere Berichte hinzufügen. Frühere Arbeiten werde ich herausgreifen, soweit sie für einzelne Fragen besonders wichtig erscheinen.

Die Auswertung des Blutserums der Impflinge vor und nach der Impfung erscheint als sicherster Maßstab, vor allem für die Frage, welchem Impfstoff der Vorzug zu geben sei. Bei den meisten Impfungen war ein beträchtliches Ansteigen des Titers zu beobachten. Ebenso oft aber blieb ein Rest von schwer oder gar nicht immunisierbaren Individuen. Auch Thoenes kam zu diesem Ergebnis. Die Ausführung dieser Methode ist technisch nicht einfach. Darauf ist es wohl zurückzuführen, daß verhältnismäßig wenig Zahlen vorliegen. Man muß v. Bókay beipflichten, wenn er sagt, daß die zusammengefaßten Resultate nicht hinreichen, um feststellen zu können, welcher Impfstoff im Organismus die größte Antitoxinproduktion hervorruft. Ganz unbestritten ist diese Methode auch nicht. Doerr weist darauf hin, daß sie nur über den momentan vorhandenen Antitoxinspiegel Aufschluß gibt. Der Titer, von dem an eine sichere Resistenz gegen die natürliche Erkrankung beginnt, ist aber individuell verschieden. Außerdem ist der Antitoxinspiegel von gewissen Einflüssen abhängig. (Zlatogoroff, Kostoroff, Mill, Gaspri, Mosley und Sugg.)

Fischer und Pockels sind nach ihren Versuchen der Meinung, daß nicht der Antitoxingehalt des Blutes, sondern die Reaktionsfähigkeit des Organismus maßgebend seien. Ähnlich sagt Jensen, daß auch, wenn das Blutantitoxin unter der Behring-Schwelle von $^1/_{20}$ bis $^1/_{30}$ A. E. sinkt, doch eine latente Immunität bleibt.

Die gleiche Kritik trifft auch die Untersuchungen vermittels des Schicktests. Auf Grund genauer Untersuchungen verwirft Jensen a. a. O. diese Probe als Maßstab. Auch v. Lagerborg, Thoenes u. a. berichten über Ungenauigkeiten. Es ist noch nicht erwiesen, ob

Antitoxingehalt des Blutes und Schickprobe übereingehen. Untersuchungen von S. Meyer sprechen dagegen, solche von Lorenz, Malagodi, De Murtas und Hottinger und Lorenz ebenso. Meersemann fand den Schicktest bei einem Antitoxinspiegel des Blutes von L. $^1/_{30}$ negativ. Dieser Wert reicht aber erfahrungsgemäß nicht als Schutz gegen eine Diphtherieerkrankung. Auf Grund eigener Untersuchungen und Zusammenstellung der einschlägigen Literatur kommt Lorenz zu dem Schluß, daß der Schicktest es nicht ermöglicht, empfängliche Individuen von unempfänglichen zu trennen. Er gäbe nur Auskunft über den Antitoxingehalt der Haut. Doch scheinen noch viele Autoren diese Probe als ausreichend anzusehen. Der Schlüssel für diese Unterschiede in der Auffassung liegt wahrscheinlich darin, daß das Gewebe spezifisch umgestimmt sein kann, ohne daß die entsprechenden Antikörper im Blut vorhanden sind. (Bessau). Auch Jensen, der die Antitoxinkurve in ihrem Verlauf beobachtet hat, kommt zu dem gleichen Schluß. Es ist schließlich auch zu bedenken, „daß die lebendige Haut nicht die Reaktionsweise eines Lakmuspapiers haben kann. Es gibt keine biologischen Reaktionen, bei denen nicht Fehlerquellen vorhanden sind." (Kundratitz). Man wird ob dieser Unklarheiten die Nachprüfungen mit der Schickreaktion nur als Anhaltspunkt (Marcialis) verwerten können. v. Bókay schreibt, „daß der höchste Prozentsatz der erfolgreichen Immunisierungen — auf Grund der Schickschen Reaktion beurteilt — nach der Impfung mit Ramon's Anatoxin zu erreichen war." Den gleichen Eindruck gewinnt man aus den dort nicht berücksichtigten Arbeiten von Ramon und Debré, Simič und Mrševič, Tomcišk, Vinogradov und Venediktov. In den Berichten des letzten Jahres finden sich fast nur Angaben über Anatoxin. (Vlk, Pintozzi, Happe, Gismondi, Levesque, Bundesen, Simonetti, Almasio, Goytre, Marconi, Rapisardi, Comba, Nikolle, Fabris und Canino, sowie Chura seien hier angeführt. Auch bei den vergleichenden Zahlen von Pincherle u. a. schneidet dieses Präparat besser ab.

Löwenstein erzielte mit seiner Salbe

nach 1 malig. Applik. in 8 % der Fälle neg. Schick
" 2 " " " 32 % " " " "
" 3 " " " 67 % " " " "

(cit. nach v. Bókay).

In einer neuen zusammenfassenden Arbeit gibt Löwenstein einen Überblick über die Nachprüfungen seiner Methode mit der Schickprobe. Löwy, Barr und Grabenhofer erzielten negativen Schick in etwa 69 % der Fälle. Bürgers, Modry und Bosco, die zuletzt über die Löwensteinsche Salbe berichten, können sich von deren Wirksamkeit nicht überzeugen. Bessere Ergebnisse hatten Park, Haßmann, Florentini und Segre. Urbanitzky erzielte in 86 %, bei einjährigen Kindern sogar in 100 % der Fälle einen negativen Schick.

Der dritten Prüfungsmethode, den statistischen Erhebungen, haften bedeutende Mängel an. Nichtbeachtung der epidemiologischen Verhältnisse, zu kleine Zahlen und ungleiche Vergleichsgruppen

sind die Hauptvorwürfe, die von den Kritikern der Schutzimpfung (Gottstein, Friedberger u. a.) betont werden. Aus den bei v. Bókay zitierten Arbeiten von Kisling, Biber, Sears, Forbes, May und Dudley gewinnt man den Eindruck, daß es durchaus möglich ist, die Diphtherie im Kindesalter durch Schutzimpfung mit TA. TAF. oder AT. wirksam zu bekämpfen, auch wenn man gegen die eine oder andere Arbeit gewisse Einwände erheben könnte. Besonders beweiskräftig erscheint mir der Bericht von Hughes, der über den Verlauf einer Epidemie in einer Schule berichtet, wobei von 168 geimpften Kindern keines, von 190 nichtgeimpften aber 11 erkrankten. Leider können wir die beiden größten zahlenmäßigen Auswertungen von den bisher angestellten Massenimpfungen nicht anerkennen. Die Statistik Parks aus Newyork ist dem Einwande Gottsteins, zu niedrige Erkrankungszahlen in den Vergleichsgruppen, zum Opfer gefallen. Auch die Umstände, die v. Bókay dagegen wieder ins Feld führt, ändern daran nicht viel. Bestenfalls gewinnt man einen Eindruck, aber keinen Beweis. Die andere große Statistik, in der Seligmann über Berliner Massenimpfungen berichtet, (1929) kommt zu ungünstigeren Ergebnissen. Doch kann man auch diese Zahlen nicht anerkennen, da bei den benutzten Präparaten, TAF.- und TA.-Gemischen, eine ein- und zweimalige Injektion nicht genügt, worauf auch Goebel hingewiesen hat. Poulain berichtet über eine Massenimpfung in St. Etienne mit Anatoxin. Die Gegenüberstellung von Vergleichsreihen geimpfter Kinder und ungeimpfter Kinder zeigt einen erheblichen Rückgang der Diphtherie-Morbidität und auch eine erhebliche Verminderung der Letalität. Ähnlich berichten Vinogradov und E. Venediktov aus Karofominsk über eine 5 bis 6fach geringere Morbidität der Impfungen gegenüber den Nichtgeimpften. Verwandt wurden Anatoxin, neutrales TA.-Gemisch und Divaccine. (Neutrales TA.-Gemisch und Scharlachtoxin). H. Sparrow und R. Kaczynski berichten über die Di.-Schutzimpfungen in Warschau und kommen zu der Feststellung, daß die Zahl der Erkrankungen mit der Zahl der Impfungen abnimmt.

Von den neuesten Berichten seien folgende zusammengestellt: Chura impfte 1433 vorschulpflichtige Kinder mit Anatoxin und 5000 schulpflichtige mit TAF. Die 26 doch erkrankten Kinder waren nur einmal geimpft. Cibils impfte 40000 Kinder mit Anatoxin. 32000 Kinder wurden nachgeprüft; auf 2285 Impflinge kam eine Erkrankung. Maggiora und Vergano impften 162953 Kinder und zwar fast nur mit Anatoxin. Von den Geimpften erkrankten 0,09 %. Schließlich berichtet noch Johannsen über das Erlöschen einer Anstaltsepidemie binnen zweier Monate nach der Durchimpfung.

Über die Erprobung der Löwensteinschen Salbe, gemessen an Vergleichszahlen, berichten Gegenbaur und Gottlieb. Sie fassen ihre Beobachtungen dahin zusammen, „daß ein Massenschutz vor der Di.-Erkrankung durch die Löwensteinsche Diphtherieschutzsalbe derzeit nicht zu erzielen ist.“ Löwenstein hat dagegen eingewandt, daß die Salbe länger eingerieben werden müsse. Zu besserem Er-

gebnis kommt v. Lagerborg, der über Unterbrechung zweier Epidemien berichtet.

Friedberger hat ja die Möglichkeit des Massenschutzes durch aktive Immunisierung bestritten; scheinbar zu Recht, denn er hat wohl gegen alle aufgestellten Zahlenreihen gültige Einwendungen gemacht. Es ist gewiß auch schwer, für die Wirksamkeit dieser Verfahren einen exakten Beweis zu erbringen. Ich vermag mir in diesem Für und Wider der Zahlenbeweise kein Urteil erlauben. Hier hat vor allem der Statistiker das Wort. Nur einen Bericht, den aus Auburn, möchte ich als Beweis für eine wirksame Massenschutzimpfung unbedingt annehmen. Friedbergers Verdacht, daß hier die fehlenden Di.-Fälle unter der zu hohen Zahl der Plaut-Vinzentschen Angina zu suchen sei, erscheint mir zu gewagt und ist von Schick widerlegt.

Sehr wesentlich für die Beurteilung der Impfmethoden ist die Frage nach den Nebenreaktionen und eventuellen Impfschäden. Über ausgesprochene Schäden (ernste Krankheitserscheinungen und Exitus letalis), wie sie in Baden bei Wien, Bundaberg, Boston und anderswo vorgekommen sind, ist zu sagen, „daß sämtliche im Anschluß an die Anwendung der Toxin-Antitoxin-Gemische bekannt gewordene Unfälle durch schlecht zubereitete oder unrichtig aufbewahrte Gemische verursacht worden sind“ (van Boeckels). Auch Otto vertrat erst vor kurzem den Standpunkt, daß bei dieser Impfung Zwischenfälle und Zufälle vermeidbar sind.

An Reaktionen treten neben örtlichen auch Allgemeinerscheinungen auf. Über das Maß an Begleitreaktionen, was man dem Impfling billigerweise zumuten kann, gehen die Meinungen auseinander. Die Zugeständnisse, die man hier zu machen bereit ist, hängen von der Dringlichkeit ab, mit der das Verfahren gebraucht wird. Man könnte hier einwenden, daß nach neueren Berichten das Heilserum bei der malignen sogen. toxischen Diphtherie versagt und daß wir deshalb für einen guten Seuchenschutz einige Nachteile gern in Kauf nehmen könnten. Es ist aber nicht erwiesen, ob nicht die Menschen, die einer solchen Infektion erliegen, die gleichen sind, die auf eine aktive Immunisierung schwer oder gar nicht ansprechen. Man wird beim gegenwärtigen Stand der Diphtherie über eine lokale Rötung, leichte Schwellung und Infiltration m. E. nicht herausgehen dürfen, da heute die Wahrscheinlichkeit eines Kindes, an Diphtherie zu erkranken, nicht sehr groß ist. Am vorteilhaftesten schneidet natürlich dabei die Schutzsalbe ab, denn von ihr sind gar keine Nebenreaktionen bekannt. Über die Nebenreaktionen der anderen Präparate sagt v. Bókay zusammenfassend, daß die Impfreaktionen bei allen Präparaten um so häufiger auftreten, je ältere Individuen damit geimpft werden. Die schwächsten Erscheinungen traten nach den Impfstoffen auf, die die wenigsten unspezifischen Eiweißpräparate enthalten, das sind vor allem die Flockenpräparate. Demgegenüber sind beim Anatoxin, das ja sehr viel unspezifisches Eiweiß enthält, die stärksten und häufigsten Reaktionen zu beobachten. Wie schon erwähnt, wird dieses Präparat in letzter Zeit anscheinend

bevorzugt. Simonetti fand bei seiner Anwendung vereinzelt höheres Fieber, Goldbloom sah mit einem konzentriertem Toxoid

bei starker Reaktion 100 % Erfolge
" schwacher " 57 % "
" fehlender " 7 % "

Dimitru und Schellenberg sahen leichte Störungen des Allgemeinbefindens, Fitzgerald sah bei Kindern unter 6 Jahren geringe, bei 8jährigen und älteren starke Reaktionen; Nicolle hatte keine allgemeinen Reaktionen, aber zum Teil lokale Erscheinungen; Chura sah wieder allgemeine Reaktionen, die öfters familiär auftraten.

Eine weitere noch nicht geklärte Frage ist die, ob nicht nach der Impfung eine „negative Phase" auftritt. Zwar wird dies von vielen Seiten abgelehnt, doch berichtet erst jüngst Reidermann über drei Fälle, wo Kinder wenige Tage nach der Anstellnng der Schickschen Reaktion an Di. erkrankten. Er zitiert auch Arbeiten von Nassau, Seligmann, Zikowsky, Kochmann und Schöne und von Siegl, die das Auftreten einer negativen Phase bestätigen. Zikowsky hat auch nach der Löwensteinschen Salbe eine negative Phase beobachtet. Haßmann, wendet dagegen ein, daß die erkrankten Kinder vielleicht vorher gar nicht immun geworden waren, es sich also um Anergiker handele. Gegenbaur und Gottlieb sahen einen Überschuß an Erkrankungen in den ersten zwei Monaten nach den Einreibungen. Sie lassen aber offen, ob das die Folge einer negativen Phase ist, da sie eine Umstimmung des Organismus mit diesem Präparat nicht bestätigen können. Neuerdings wird das Auftreten einer solchen negativen Phase von Chura, Dimitru und Schellenberg und vor allem von Jensen bestritten. Doch wollen Hottinger, und Quack nach der zweiten und dritten Injektion beim Auswerten des Antitoxins im Blut eine negative Phase festgestellt haben.

Es gibt noch zu bedenken, daß durch die aktive Immunisierung eine Umstimmung des Organismus erzielt wird, die sich bei späteren notwendigen Heilseruminjektionen nachteilig bemerkbar machen könnte. Doch wissen wir über diese Frage noch sehr wenig. Friedberger hat auf eine weitere schädigende Möglichkeit hingewiesen. Er lehnt zwar das Auftreten einer negativen Phase ab, weist aber darauf hin, daß die Schutzimpfung vielleicht ähnlich wie Ermüdung, Erkältung und andere Ursachen das Manifestwerden einer Infektion begünstigen. Um das zu vermeiden, wird man nicht zu Zeiten gehäuften Auftretens der Infektionen impfen.

Über die Dauer des Impfschutzes sagt Schick: „Alle Erfahrungen sprechen dafür, daß der durch aktive Immunisierung erzielte Schutz ein dauernder ist, d. h. für das ganze Leben genügt." Er weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß wir bei der Di. doch nur die Lücke vom Verschwinden der passiven Immunität des Säuglings bis zur normalerweise erworbenen Immunität der Jugendlichen auszufüllen haben. Doch ist bisher weder die Art der Erwerbung dieses Schutzes entschieden (stumme Feiung nach v. Pfaundler oder serologische Reifung nach Hirszfeld) noch ist nachgeprüft, ob nicht

die künstliche Immunisierung auf diese Erwerbung etwa Einfluß ausübt. Nach den Untersuchungen Parks kann man für die TA.-Gemische mit einer sicheren Dauer des Schutzes von 10 Jahren rechnen. Nachuntersuchungen, die S. Mayer anstellte, ergaben, daß nach Impfung mit TAF. der Titer besser erhalten, ja sogar gesteigert wurde, als nach solchen mit Anatoxin. An Untersuchungen über die Dauerwirkung der Löwenstein'schen Salbe zitiert L. die Arbeiten von Baar und Grabenhofer und von Löwy, nach denen der Schicktest in 85 % der Fälle nach 8 Monaten negativ liegt. Nach Haßmann ist die Dauer der Immunität eine zeitlich beschränkte, z. T. auf kaum ein Jahr. Nach einer konzentrierteren Salbe zeigte sich zwar ein schnellerer Anstieg, aber schon nach 5 Monaten ein deutlicher Abfall. Eine neue Einreibung genügt aber, um die Immunität wieder voll herzustellen. Er empfiehlt daher die Einreibung vierteljährlich zu wiederholen. Größere und vergleichende Zahlenreihen über die Dauer des Schutzes nach den verschiedenen Impfstoffen stehen noch aus. Zusammenfassend ergibt sich über die Leistung der Verfahren folgendes:

1. Das Präparat, das in seiner Anwendung am harmlosesten ist, genügt in seinen Wirkungen noch nicht. (Löwensteins Salbe).
2. Das Präparat, dem man die besten Wirkungen nachsagt, erzeugt auch die stärksten Nebenreaktionen. Der mit ihm erzielte Schutz erscheint auch am raschesten abzusinken. (Ramon's Anatoxin). In letzter Zeit wird aber gerade dieses Präparat von vielen Autoren bevorzugt.
3. Es ist sehr wahrscheinlich, daß wir mit diesen Methoden in 80 bis 90 % der Fälle bei Massenimpfungen einen mehrere Jahre anhaltenden aktiven Schutz erzielen können.
4. Da die bisherigen Beweise für eine Wirksamkeit der Methoden bei Massenanwendungen mit guten Gründen sehr angegriffen werden, erscheint eine einwandfreie Nachprüfung unter Berücksichtigung aller denkbaren Einwände nötig.
5. Bei der Betrachtung der aktiven Immunisierung gegen Di. begegnen einem noch einige bisher unbeantwortete Fragen, die herauszuheben ich mich bemüht habe.

II b.

Die Ausarbeitung aktiver Immunisierungsmethoden gegen Scharlach ist schwierig, weil der Erreger noch nicht einwandfrei feststeht. An Methoden werden angegeben:

1. Gabritschewsky folgend, Vaccine aus abgetöteten Streptokokken.
2. Unverändertes Dickgift.
3. Gifte, die mit Formol oder Natriumricinolat behandelt sind (Toxoide, Anatoxine).
4. Gemische von Streptokokken-Toxinen und Antitoxinen.
5. Mischungen aus Bakterienleibern und Toxin.

Von vielen Autoren wurden Kombinationen dieser Präparate versucht. Auch Di'Christina und Caronia haben aus ihren Kulturen eine Vaccine angegeben. Über Mängel des injizierten Toxines, Einwirkungsdauer der entgifteten Substanzen, sowie über die Zahl der notwendigen Injektionen gehen die Ansichten noch weit auseinander.

Die Leistungen dieser Präparate werden von vielen Autoren nach dem Ausfall der Dickprobe beurteilt. Die im Handel befindlichen Scharlachgiftlösungen sind aber in ihrer Stärke außerordentlich beeinträchtigt. (H. Schmidt) Auch Redlich zweifelt, „ob diese Reaktion ihre Rolle als Imitator des Scharlachimmunzustandes bei Vornahme von Schutzimpfungen erfüllen kann." Im gleichen Sinne äußert sich die übergroße Mehrzahl der anderen Autoren. Wir müssen uns also für die Kritik der Leistungen auf die Ergebnisse der praktischen Erprobung am Menschen verlassen.

Die Vaccine nach Di'Christina und Caronia ist von italienischen Autoren mit günstigem Ergebnis nachgeprüft. Kraus meint, daß dieser Schutz auf dem wahrscheinlich in der Vaccine enthaltenen Rekonvaleszenserum zurückzuführen sei. Bürgers, S. Meyer, Takaki u. a. haben die Kultur von Caronia abgelehnt und die Nachprüfungen von Szirmai, Jakobowicz, Redlich, Nobel, Lazzarini u. a. ermöglichen ein endgültiges Urteil über diese Methode. (Kraus). Über die Ergebnisse der in Osteuropa mit Streptokokkenpräparaten in großem Maßstabe vorgenommenen Massenimpfungen geben die Verhandlungen des Königsberger Scharlachkongresses 1928 ein Bild. Korschun und Spirina berichten über Impfungen an über 60000 Kindern mit den verschiedensten Impfstoffen und kommen zu dem Schluß: die Scharlachimmunisierung verringert ganz beträchtlich die Morbidität und noch mehr die Letalität des Scharlachs. Zlatogoroff berichtet dort über etwa 10000 Impfungen und hat einen günstigen Eindruck gewonnen. Stutzer impft mit Vaccinen von Zlatogoroff 6727 Kinder, während 3639, die in den gleichen Schulen und Kinderanstalten unter identischen Verhältnissen lebten, nicht geimpft wurden. Er kommt zu dem Ergebnis, daß die Morbidität unter den Geimpften 4- bis 10mal geringer sei als bei den Nichtgeimpften. Die Mortalität ist bei den Geimpften 2- bis 5mal geringer als bei den Nichtgeimpften. Redlich hingegen, der über die aktive Immunisierung in Polen zusammenfassend berichtet, kommt zu dem Schluß: „Die Schutzimpfung gegen Scharlach erfüllt nicht die an sie gesetzte Hoffnung. Die statistischen Zusammenstellungen über die Wirksamkeit der aktiven Schutzimpfung sind viel zu wenig überzeugend." Aus Amerika berichtet Perkins über eine zwei- bis sechsfache Verminderung der Morbidität, doch übt man gegen die Scharlachschutzimpfung in den U. S. A. weitgehende Zurückhaltung. Während nämlich 99 % der Städte gegen Diphtherie impfen, tun das gegen Scharlach nur 27 % und auch die nur in besonders gefährdeten Bezirken. (Seligmann). Über die Schutzimpfung in Japan und Schweden liegen noch keine abschließenden Ergebnisse vor. Aus Ungarn berichten v. Bókay, Johan, Vasströßner über großzügige

Impfungen mit Toxinen und giftfreien Streptokokkenvaccinen. Sie haben einen günstigen Eindruck gewonnen, beurteilen den Ausfall aber meist nach der Dickprobe. Auch Gruschka und Schubert, Meršol in Jugoslawien, Hulshoff in Holland berichten über gute Erfolge. Über Schutzimpfung mit Toxoiden berichten Celarek, Progulski und Redlich, Smith, Beljowzeff, Chaliapina und Elissujski. Mit modifiziertem Toxoid nach Larsen impften Miravent und Chiodi, Larsen und Colpy sowie Parkins u. a. Doch läßt sich aus den Ergebnissen kein endgültiges Urteil bilden. Korostelev berichtet über bedeutende Verringerung der Morbidität und Mortalität bei einer Erfassung von 35 % der kindlichen Bevölkerung einer Stadt. Ebenso berichten Oleareu u. a. über gute Erfolge.

Neuerdings hat Melnick mit Toxin, Veldee mit Formoltoxin geimpft. Letzterer stellte bei einer Impfung von 1700 Personen nach acht Wochen 87 % Erfolge, gemessen am Dicktest, fest. Auch Faulds glaubt günstige Erfolge erzielt zu haben. Über die Frage, mit welchem Impfstoff die besten Ergebnisse zu erzielen sind, läßt sich kein Urteil abgeben. Schon die große Zahl der angegebenen Impfstoffe und die Tatsache, daß fast jeder Autor einen anderen Stoff verwendet, zeigt, daß der Impfstoff noch nicht gefunden ist.

Einverleibt werden die Präparate alle per injektionem. Die Zahl der notwendigen Injektionen liegt auch noch nicht fest, doch scheinen 3 bis 4 zu genügen. Belonowsky und A. Müller haben eine Spraymethode angegeben. Löwenstein hat, ähnlich seiner Di.-Schutzsalbe, auch eine Scharlachsalbe ausgearbeitet. Neuerdings berichten G. u. G. Dick über Immunisierung infolge Aufnahme eines durch Filtration sterilisierten Streptokokkentoxins per os, womit sie gute Erfolge erzielt haben.

Die Dauer des erzielten Schutzes geben Korschun und Spirina auf mindestens 2 Jahre an, Zlatogoroff aber nicht über 9 Monate. Stutzer rechnet mit 1 Jahr. Auch die neueren Ergebnisse haben hierüber noch keine Klarheit gebracht. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren betont die Harmlosigkeit der Verfahren. Doch sind gelegentlich lokale Rötung, Schwellung, Fieber, Erbrechen, Angina, Exantheme, ja sogar Impfscharlach beobachtet. Auch Nierenreizungen mit Ausscheidungen von Zylindern und Erythrocyten sind vorgekommen. Stutzer warnt vor zu hohen Dosen, wegen der Gefahr der Nierenschädigung. Durch genaue Dosierung und Verbesserung der Präparate wird es möglich sein, diese Nebenreaktionen auf ein Minimum zu beschränken.

In der Beurteilung der Verfahren geht die Meinung dahin, daß Verbesserungen der Methoden und Sammlung weiterer Erfahrungen nötig seien. (v. Groer, Aschenheim, Peters, Seligmann und Friedemann). Zlatogoroff faßt seine Erfahrungen zu den Sätzen zusammen: „Unabhängig von der Durchführungsweise haben die verschiedenen prophylaktischen Scharlachschutzimpfungen im allgemeinen den gleichen Erfolg, indem sie die Morbidität und Mortalität um das Mehrfache vermindern. Immerhin sind die Erfolge am besten für

das schulpflichtige Alter und im Verlaufe leichter Epidemien. Daraus folgt, daß die aktive Immunisierung vom Ideal noch weit entfernt ist und nicht beanspruchen kann, die einzig wirksame Maßregel in der Scharlachbekämpfung zu sein.

II c.

Auch bei den Masern zeigt sich wieder, daß eine einwandfreie Schutzimpfung schwierig ist, wenn man den Erreger der Krankheit nicht kennt. Wir besitzen hier keine sicher wirkende aktive Immunisierungsmethode. Versuche wurden schon im 18. Jahrhundert von Brown, Home u. a. unternommen. Als Antigen dient dabei Masernblut und Masernrotz. Sie befinden sich auch heute noch im Versuchsstadium. Neuerdings hat Caronia eine aktive Immunisierungsmethode angegeben und über gute Erfolge berichtet. Auch Nobel und Schönberger, Pollitzer, Annechino, Emmanuele, Szirmai und Jakobowitz berichten günstiges; doch glauben v. Groer und Redlich auf Grund genauer Nachprüfungen, diese Methode ablehnen zu können. Ebenso S. Meyer, Kolosay und C. Frankenstein. Ein Verfahren, das jüngst von Salazar de Sonza angegeben wurde, ergab bei Nachprüfung durch Accordini ein völlig negatives Ergebnis.

Sehr gute und unbestrittene Erfolge werden mit den verschiedenen Methoden der kombinierten aktiven und passiven Immunisierung erzielt. Debré hat neuerdings darauf hingewiesen, daß man die injizierten Serummengen nicht zu groß wählen darf. Ein wirksamer Schutz bleibt nur dann zurück, wenn es zu klinischen Erscheinungen gekommen ist. Leichte Masern nach passiver Immunisierung ergaben keinen Schutz (Blume). Diese Methoden haben aber alle keine große Anwendung in der Praxis gefunden. „Wie v. Pfaundler mit Recht ausgeführt hat, konkurriert hier der Vorteil des vollen Schutzes sehr oft mit dem damit kaum vereinbaren, wenn auch unleugbaren Vorteil des Dauerschutzes." (cit. aus Pfaundler-Schloßmann, 4. Aufl., Band II, S. 239).

II d.

Zur aktiven Immunisierung gegen Keuchhusten werden Vaccinen aus abgetöteten Bordet-Gengou-Bazillen versucht. So immunisierte Krüger Kaninchen gegen eine Kultur von Keuchhustenstäbchen. Über die Höhe der, für die Impfung eines Menschen notwendigen Keimzahlen, besteht noch Unklarheit. Pagani, Cesa, v. Bókay, Rasmussen, Kaupe, Mikla, Gierthmühlen, Prétet, Orevizeanu, Valgimigli, Bäumler, D. Rocha, und Ritschel berichten über günstige Erfolge. Bei schon infizierten Patienten gelang es, einen milderen Verlauf der Krankheit als bei ungeimpften zu erzielen. Über Massenimpfungen, die er gelegentlich zweier Keuchhustenepidemien 1924 und 1929 auf den Faroer-Inseln vornahm, berichtet Madsen. Bei der ersten Epidemie waren die prophylaktischen Erfolge gleich Null; bei der zweiten hingegen waren sie befriedigend. Man hatte hier

jüngere Kulturen verwendet und die Dosen größer und frühzeitiger gegeben. Madsen warnt, nicht vor Beendigung des ersten Lebensmonats zu vaccinieren, da zwei Neugeborene an Krämpfen starben. (Vgl. hier die Schlußsätze am Ende des ersten Abschnittes dieser Arbeit). Bei den trotz der Impfung Erkrankten war der Verlauf milder als bei Nichtgeimpften. Kristensen und Mitarbeiter haben bei 30 geimpften Kindern eine Antikörperbildung nachweisen können, die sich rascher entwickelte als nach einer Infektion. Von W. Keller, A. Klopstock und E. Klopstock wurde an einer größeren Kinderzahl, die an Pertussis erkrankt waren, durch Komplementbindungsreaktion das Vorhandensein von Antikörpern festgestellt. A. Kairies u. S. Goetze haben jüngst in Halle in der Universitäts-Kinderklinik über diese Reaktion beim Keuchhusten ausführliche Versuche angestellt. Sie fanden bei 13 keuchhustenkranken Kindern die Komplementbindungsreaktion mit dem Bordet-Gengou-Bazillus stark positiv.

Nach Vaccination konnte bei 4 gesunden Säuglingen keine Antikörperbildung nachgewiesen werden.

Bei Kindern jenseits des 1. Lebensjahres traten solche regelmäßig etwa vom achten Tage nach der ersten Injektion auf.

Bei 4 Kindern wurde bereits fünf Wochen nach der ersten Injektion das Abklingen der Reaktion festgestellt. Die Erfolgsaussichten bei Vaccination von Säuglingen sind nach ihrer Ansicht sehr zweifelhaft, wie ja auch am Ende des ersten Abschnittes dieser Arbeit allgemein festgestellt wurde.

Vor Impfung allergisch reagierender Kinder und solcher, die noch andere bakterielle Infekte haben, wird gewarnt.

Schwalbe, der in einem amerikanischen Kinderheim 2700 Kinder impfte und dabei bei einer B.-G. Vaccine auch ein Keuchhustenektoantigen verwandte, sah keine Erfolge. Lochov und Trofimova sahen, daß von 125 geimpften Kindern 1,6 %, von 92 nichtgeimpften 14,2 % erkrankten. Sauer impfte 300 Kinder mit einer Misch-Vaccine aus 5 bis 7 Bordet-Gengou-Bazillen. Er sah bei 8 sicheren und 127 wahrscheinlichen Expositionen keine Erkrankung. Auch Brower-Trommsau, Hoffmann und Bayer, Abraham und Reiche haben keine guten Erfolge gesehen. Rietschel, sowie Gierthmühlen bemängeln, daß sie mit den früheren Impfstoffen bessere Erfolge erzielt haben, als mit den jetzigen. Erwähnt sei noch der Bericht von Orevizeanu und Grüneberg über eine Vaccine Néo-Dmetys, über deren Wirkung die Autoren keinen bestimmten Eindruck gewinnen konnten.

Es ist also bis jetzt möglich, durch eine rechtzeitige Injektion einer Vaccine aus Bordet-Gengou-Bazillen einen gemilderten Verlauf des Keuchhustens zu erzielen und Antikörper nachzuweisen.

III.

Wenn wir die Aussichten der Bekämpfung von Diphtherie, Scharlach, Masern und Keuchhusten betrachten, muß es uns zunächst klar sein, daß wir mit aktiven Immunisierungsmethoden sicher

nur einen Teil der gewiß komplexen Immunität des Organismus beeinflussen. Es mag dieser Teil der wichtigste sein. Weiterhin müssen wir bedenken, daß eine wirksame Seuchenbekämpfung oder gar eine Ausrottung, wie sie v. Behring vorschwebte, nur durch Impfung der ganzen kindlichen Bevölkerung oder doch eines wesentlichen Teiles dieser möglich wäre. Dafür käme in Deutschland sicher nur ein gesetzlicher Zwang in Frage. Für eine solche Anwendung scheidet beim Stand der Dinge der Scharlach sofort aus. Erfahrungen über die Schutzimpfung gegen Scharlach werden vor allem die Länder sammeln können, in denen diese Seuche bösartiger als bei uns auftritt. Diese Methoden sind also noch Angelegenheit der Forschung. Über die aktiven Immunisierungsmethoden gegen Masern sagt Hottinger vor kurzem, daß sie in allen versuchten Formen noch ganz im Anfang stehen. Es muß hier ebenso wie beim Keuchhusten dem Arzt überlassen bleiben, ob er die angegebenen Methoden im Einzelfall versuchen will oder nicht. Bliebe noch die Diphtherie.

Die Ablehnung einer Impfpropaganda, wie sie uns von Schick oder noch besser von Friedberger aus Amerika geschildert worden ist, brauche ich wohl gar nicht zu begründen. Von einer gesetzlichen Zwangsimpfung möchte ich das sagen, was Kirchner über die Schutzpockenimpfung sagte: Das Urteil über den Wert einer Schutzimpfungsmethode steht den Ärzten zu. Die Frage nach der Durchführbarkeit ist eine juristische. Über den Wert der aktiven Immunisierungsmethoden gegen Diphtherie ist aber solange kein endgültiges Urteil möglich, bis nicht eine einwandfreie Nachprüfung des Massenschutzes vorliegt, gegen die die bisher vorgebrachten Gegengründe nicht mehr gelten. Sollte sich dabei herausstellen, daß immer ein Rest von schwer oder gar nicht immunisierbaren Individuen übrigbleibt, so würde das dem Verfahren nicht im Wege stehen. Durch die Herabsetzung der Infektionsgelegenheit würden ja auch diese relativ geschützt sein. Bei der Voreingenommenheit weiter Volkskreise gegen Impfungen und Injektionen verliert eine Methode auch stark an Aussichten, solange zu ihrer Durchführung eine oder gar mehrere Injektionen nötig sind. Man muß aber auch bezweifeln, ob eine Salbe, die $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde lang eingerieben und nach einem Vierteljahr eventuell erneut appliziert werden muß, zur praktischen Einführung geeignet ist. Es bestehen Aussichten, daß Verbesserungen der Löwensteinschen Schutzsalbe diesen Grund ausschalten.

Wir kommen zu dem Schluß, daß der praktische Arzt in Einzelfällen und vor allem auf Wunsch der Patienten Schutzimpfungen vornehmen kann; doch für eine wirksame Seuchenbekämpfung durch aktive Immunisierung ist, trotzdem über Teilerfolge berichtet wird, die Zeit noch nicht gekommen.

Literaturverzeichnis

Allgemeines

Degkwitz, Immunbiologie und Immunbiologische Methoden in Diagnostik und Therapie kindl. Inf. Krankheiten. — Eulenburgs Encykl. IV. Aufl., 5. Erg. Bd. 1924.

Doerr, R., Klin. Wschr. 1932, Nr. 34.

Friedberger und Heim, D. Med. Wschr. 1924, 4.

Hamburger, Fr., Wien. klin. Wschr. 1932, 7.

Kirchner M., Schutzpockenimpfung und Impfgesetz. Berlin 1911.

Nobel, Fortschr. d. Ther. 7 (1931) 587.

Pfaundler, M., Bekämpfung der Ansteckung in Kleinkinder-Anstalten. Berlin 1911.

Wildtgrube, F., Gesundheitsfürs. f. d. Kindesalter. Bd. 7, H. 2.

Zur Antikörperbildung beim Säugling.

Becker, J., Experimentelle Studien über die mesenchymalen Abwehrleistungen des jungen Organismus. Krankheitsforschg. 5. Bd. 1927, S. 343, 367 bis 373.

Blum, J. amer. med. Assoc. 98, ref. i. Zbl. Bd. 21, S. 28.

Eguchi, Ch., Versuche über Infektion und Immunisierung per os an jungen u. alten Mäusen und Meerschweinchen mit Rotlauf, Mäusetyphus, Typhus und Ruhr. Zschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. Bd. 105, 1926, S. 91 (97).
Versuche über Infektion und Immunisierung junger u. alter Mäuse u. Meerschweinchen mit Pneumokokken u. Streptokokken durch Fütterung u. Inhalation. Zschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankheiten, Bd. 105, 1926, S. 74 (S. 89)

Eguchi, Ch., Über die verschiedene Empfänglichkeit junger u. erwachsener Individuen. II. Mittlg. Versuche mit Mäusetyphus u. Amöbenruhr. — Zschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankheiten, Bd. 104, 1925, S 241.

Feldt, A. und Schott, A., Empfänglichkeit junger und alter Mäuse für Recurrens. Bd. 105, 1926, S. 241 (245/46). Zschr. f. Hyg. u. Infektions-Krankheiten.

Friedberger, Zur Deutung der negat. Schickschen Reaktion . . . . D. Med. Wschr. 1929, 1047.

Friedberger und Gajzago, Die Normalantikörper des Kaninchens durch die verschiedenen Lebensalter. Zschr. f. Immun.-Forschung 1930, Bd. 67, S. 67.

Friedberger u. Heim, Zur Deutung der negativen Schickschen Reaktion insbes. an Säuglingen. D. Med. Wschr. 1929, 182.

Friedberger, E. u. Simmel, H., Über Anaphylaxie bei neugeborenen Meerschweinchen. — Zschr. f. Immunitäts-Forschung. I. Teil Originale, 1913, 19. Bd., S. 467.

Goebel, F., Über Antikörperbildung beim jungen Säugling. Z. f. Kinderheilkunde, Bd. 53, S. 358.

v. Groer, Zur Deutung der negat. Schickschen Reaktion . . . . D. Med. Wschr. 1929, 132.

Kaumheimer, L., Über den Komplementgehalt des Blutserums kranker Säuglinge. — Zbl. f. Bakteriolog. Bd. 39, 1909, S. 208, 210, 214/15, 216/66.

Kleinschmidt, H., Ernährung und Antikörperbildung. — Monatsschr. f. Kind. Heilkd., Bd. 12: Originale 1914, S. 433/34.
Korsch, Lieselotte, Beitrag zur Frage der Abwehrleistungen bei neugeborenen und jungen Kaninchen. Arch. f. pathol. Anatomie. Bd. 274, 1930, S. 231/46.
Langer, Hans, Infektionskrankheiten bei Säugling u. Kleinkind. Neuere Gesichtspunkte für Vorbeugung u. Behandlg. Zschr. f. ärztl. Fortbildg. 20. Jhg. 1923, Nr. 16, S. 487/88.
Neufeld, F., Über die verschiedene Empfänglichkeit junger u. erwachsener Individuen für Infektionen und ihre Ursachen. — Zschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh., Bd. 103, 1924, S. 471/482.
Schkarin, A., Über Präcipitation bei neugeborenen Kaninchen (Beitrag zum Studium der künstl. Ernährung bei Neugeborenen). Arch. f. Kinderh., Bd. 46, 1907, S 361/62, 366.

Diphtherie.

(„Zbl." = Zentralblatt f. Kinderheilkunde).

Almasio, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1. S. 660, ref. Zbl. Bd. 28, S. 213.
Artusi, Atti. 13. Kongr. Pediatr. Ital., ref. Zbl. Bd. 26, S. 206.
Bertorelli, Ist. Lombardo, Rend. II. 66, 131, ref. Zbl. Bd. 28, S. 266.
Bieber, W., D. Med. Wschr. 1920, S. 1185.
Blasi, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1. S. 658 u. 721, ref. Zbl. Bd. 28, S. 213.
v. Bókay, mit Johan, Tomcsik, Lovrekovich, Kanyo, Szirmai, v. Kiß, Die Diphtherie seit Bretonneau. Erg. d. Inn. Med. u Kinderheilkde. 1932 Bd. 42/43.
Bosco, Scarjella, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1. S. 706, ref. Zbl. Bd. 28, S. 216.
Bürgers, Klin. Wschr. 1933, I. 755.
Bundesen, Fischbein, Niblack, J. amer. med. Assoc. 100. S. 1096, ref. Zbl. Bd. 28, S. 185.
Castelli, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 2. 52, ref. Zbl. Bd. 28, S. 109.
Chura, Bratislav. lek. Listy. 14, 404, ref. Zbl. 627.
Cibils, Arch. argent. Pediatr. 3, 634, ref. Zbl. 28, S. 517.
Comba, Riv. Clin. Pediatr. 31, 769, ref. Zbl. Bd. 28, S. 561.
Dimitru u. Schellenberg, Cluj. med. 14, 474, ref. Zbl. Bd. 28, S. 516.
Eiselsberg u. Siegl, Wien. Wschr. 1932, 23.
Fabris u. Canino, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 2, 383, ref. Zbl. Bd. 28, S. 661.
Firrentino, A., Pediatrica Riv. 40, 643 (1932). ref. Zbl. Bd. 27, S. 115.
Fischer u. Pockals, Med. Klin. 1933, I. S. 666.
Fitzgerald, Canad. publ. Health. J. 24, 455, ref. Zbl. Bd. 28, S. 657.
Friedberger, E., Klin. Wschr. 7. Jhrg. S. 1461.
— Diphtherieepidemien der letzten Jahre, das Heilserum und die Schutzimpfung. Urban u. Schwarzenberg 1931.
— Med. Kl. 1931, 18/19.
Friedemann, Klin. Wschr. 1928, S. 433.
— Das Diphtherieproblem. Klin. Wschr. 1928, Nr. 7.
Gegenbauer, V. und Gottlieb, Kinderärztl. Praxis 1932, H. 10.
Gismondi, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1. S. 672. ref. Zbl. Bd. 28, S. 214.
Goldbloom, J. Pediatr. 3, 112, ref. Zbl. Bd. 28, S. 483.
Goytre, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1. 805 ref. Zbl. Bd. 28, S. 217.
Graham, Murphree, Gill, J. amer. med. Assoc. 100, S. 1096, ref. Zbl. Bd. 28, S. 185.
Greengard, J. amer. med. Assoc. 100, S. 193, ref. Zbl. Bd 28, S. 109.
Happe, H., Arch. Kinderheilk. 94, S. 154.
Haßmann, Arch. f. Kinderheilk. 93, 1931, S. 242.
— Münch. Med. Wschr. 1932, S. 871.
Heller, H., Wien. klin. Wschr. 1932, Nr. 20.

Hettinger, A., Über die Maligne, sogen. toxische Diphtherie. Abhdlgen. a. d. Kinderhlkde. und ihren Grenzgebieten (Beihefte z. Jahrb. f. Kinderhlkde. H. 31.
Hottinger u. Quack, Z. Kinderheilkde. 54 S. 495.
Hottinger u. Lorenz, Z. Kinderheilkde. 54 S. 530.
Jensen, Acta. path. scand. 10 S. 137 ref. Zbl. Bd. 28, S. 309.
Johannsen, Hygieia 95, S. 81, ref. Zbl. Bd. 28, S. 185.
Kolle, W. J. State Med. 39, 640 ref. in Wien. Klin. Wschr. 1932, 30.
Kundratitz, A., Med. Kl. 1931, S. 1952.
Kagerborg, V., Finska. Läk usw. ref. Zbl. f. Kinderheilkde., Bd. 27, S. 29.
Lorenz, Z. f. Kinderheilkunde. 32.
— Z. f Kinderheilkunde. Bd. 52, S. 234.
— Z. f. Kinderheilkunde. S. 55, 282, ref. Zbl. Bd. 28, S. 483.
Löwenstein, E. Acta Paed. XI, S. 359.
— Jahresk. f. ärztl. Fortb. Oktober 1932.
Lubinsky, D. Med. Wschr. 1930, II, S. 1241.
Madon, Boll. Soc Ital. Pediatr. 1, S. 699, ref. Zbl. Bd. 28, S. 215.
Maggiora-Vergano, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1, S. 635, ref. Zbl. Bd. 28, S. 212.
Malagodi, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1, S. 682, ref. Zbl. Bd. 28, S. 215.
Marconi, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1, S. 674, ref. Zbl. Bd. 28, S. 214.
Marcialis, Studi sassar, 11, 517, ref. Zbl. Bd. 28, S. 561.
Meersemann, Frieß. Renard. C. r. Soc. Biol. Paris, ref. Zbl. Bd. 28, S. 19
Meynier, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1. S. 692, ref. Zbl. Bd. 28, S. 215.
Minghini u. Murtas, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1, S. 798, ref. Zbl. B. 28, S. 217
De Murtas, Migliori, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1, S. 715, ref. Zbl. Bd. 28, S. 217.
Modry, Med. Klin. 33, S. 177.
Möllers, B., Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamt 1930.
Nicolle, C. r. Soc Biol. Paris 113. S. 1467, ref. Zbl. Bd. 28, S. 597.
Nobel, Wien. Klin. Wschr. 1931, 1.
Nélis, Assoc. Franc. Avancem. Sci. 565, ref. Zbl. Bd. 28, S. 518.
Otto, D. Med. Wschr. 1933, I. 815.
Piana, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1, S. 693, ref. Zbl. Bd. 28, S. 215.
Pincherle, Maurini, Miglieri, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1. S. 667 u. 721, ref. Zbl. Bd. 28, S. 214.
Pincherle und Coccheri, Die Ital. Lit. a. d. prakt. Kinderheilkde. Referat in Kinderärztl. Prax. 1928, 9.
Pfaundler und Zoelch, Klin Wschr. 1928.
Pintozzi, Riv. Clin. Pediatr. 31. S. 678, ref. Zbl. Bd. 28, S. 455.
Pontano, Am. Igiene 43, S. 329, ref. Zbl. Bd. 28, S 308.
Poulain, P., Bull. Acad. Méd Paris III, 107, ref. Zbl. f. Kinderhlkde. Bd. 27, S. 177.
Ramon und Debré, Presse méd. 1932, I. Zbl. f. Kinderhlkde. 27, 1.
Ramon, Nélis, Lacomble, C r. Soc. Biol. Paris 113, 5–7, ref. Zbl. Bd. 28, S. 265.
Rapisardi, Boll. Soc. Ital Pediatr. 1. S. 839, ref Zbl. Bd. 28, S. 218.
Reichsgesundheitsblatt, Jahrg. 2, S. 708.
Reidermann, J, Zschr. Kinderheilkde. 53, 110.
Rosenblüth, A., Z. f. Kinderheilkde. 1931, 50, 755.
Scarpa, Boll. Soc. Ital. Pediatr 1. S. 690-721, ref. Zbl. Bd. 28, S. 215.
— Riv. Clin. Pediatr. 31, 282, ref. Zbl. Bd. 28, S. 266.
Schick, Béla, Die Diphtherieschutzimpfung in den Vereinigten Staaten. — Erg. d. Soz. Hyg. u. Ges Fürs. 1, S. 146.
Segre, Minerva Med Torino 1930 II, S 721, ref. Zbl Bd. 25, S. 130.
Seligmann und Happe, Stand der aktiven Schutzimpfung gegen Di — Erg. d. Immun. Forschg. Bd. 11, 1930
Sparrow, H., u. Kaczinski, R., Med. doswiadcz ref. Zbl. Bd 27, S. 115.
Siegl, J., Med. Klin. 1931, 32.
— Wien. Klin. Wschr. 1932, 10.

Schwalbe, J., Umfrage in D. Med. Wschr. 1928, 2.
Simic und Mosevic, Sepski Arch. Lekars 34, 466, ref. Zbl. f. Kinderheilkde. Bd. 27, H. 3.
Straus, J. amer. med. assoc. 101, S. 192, ref. Zbl. Bd. 28, S. 399.
Simonetti, Boll. Soc. Ital. Pediatr. 1. S. 704, ref. Zbl. Bd. 28, S. 216.
Thoenes, F., Wschr. f. Kinderheilkde. Bd. 54, S. 337 (1932).
Tomcsik, J., Orv. Hetel. 1932, 272, ref. Zbl. f Kinderhlkde. Bd. 27. H. 7.
Verhandlungen der 42. ordentl. Tagung der deutschen Gesellschaft für Kinderheildunde 23.—26. 9. 1931 in Dresden. Wschr. f. Kinderhlkd. Bd. 52.
Veröffentlichungen a. d. Gebiet d. Med. Verwaltung 1928.
Vlk, Čas. lék. česk. 1933. S. 520, ref. Zbl. Bd. 28, S. 399.
Vinogradov und Venediktov, Gij. i. Epid. 10, Nr. 12, ref. Zbl. f. Kinderheilkde. Bd. 27, S. 177.
Wernicke, E., u. Schmidt, H., Immunität, Serumtherapie und Schutzimpfung bei Di. Hdb. d. patholog. Mikroorg. 5. 1921.
Zajdel, C. r. Soc. Biol. Paris III, S. 1029, ref. Zbl. Bd. 28, S. 185.

Scharlach.

G. F. u. G. H. Dick, J. amer. Assoc. 48, 1436 (1932). ref. Zbl. Bd. 27, S. 24.
Friedemann, Klin. Wschr. 1928, S. 2277.
Hettinger und Schloßmann, Scharlach in Pfaundler und Schloßmann. Hdb. d. Kinderhlkde. 4. Aufl. 2. Bd.
Jungeblut. G. W., Scharlach, Hdb. d. pathog. Mikroorg. 4, 2, 1928.
Kraus, R., Scharlach, Berlin-Wien 1931.
Korostelev, in Gig. Epidem. 10, Nr. 6-7. ref. in Zbl. f. Kinderheilkd. Bd. 27, S. 112.
Leitner, 43. Tagung d. dtsch. Ges. f. Kinderheilkunde 1932 in Wien, ref. Zbl. Bd. 27, S. 252.
Olariu, Arch. ram. Path. expér. 4, 443, ref. Zbl. Bd 27, S. 205.
Seligmann, E., Gesundheitsfürsorge f. d. Kindesalter. IV, 1929, S. 232.
Verhandlungen d. Deutsch-Russ. Scharlach-Kongr. Königsberg 1928, herausgegeben von Bürgers.
Veröffentlichungen aus dem Gebiet d. Med. Verwaltung 26. 1928.
Zlatogoroff, Ztschr. f. Kinderheilkunde 32. S. 442. 1932.

Masern.

Accordini, Clin. Pediatr. 15, 572, ref. Zbl. Bd. 28, S. 480.
Bischoff, Med. Klin. 1926.
Blume, Arch. Kinderheilkunde, 99, 49.
Debré, u. a., Bull. Soc. Med. Hôp Paris III, 146 (1930).
— Archiv f. Kinderheilkunde. 95, 169 (1932).
Degkwitz, D. Med. Wschr. 1921.
Frankenstein, Z. f. ärzt. Fortb. Bd. 27, 764.
v. Groer, F. Masern. In Hdb. d. Kinderheilkde. von Pfaundler und Schloßmann.
v. Groer u. Redlich, Der gegenwärtige Stand der biolog. Masernpropyhlaxe. — Erg. d. Inn. Med. und Kinderheilkunde, Bd. 30, S. 511.
Hottinger, Z. Ges. Verw. 4. S. 274.
Keller u. Moro, Med. Klin. 1926.

Keuchhusten.

Bernuth, Archiv f. Kinderheilkunde. Bd. 82, H. 1, S. 33 (1927).
— Münch. Med. Wschr. 1929, I. S. 96.

Beyer, Die Injektionsbehandlung des Keuchhustens (43. Tagung d. deutschen Ges. f. Kinderheilkunde 1932 in Wien), ref. Zbl. Bd. 27, S. 254.
v. Bókay, Orvai, Hetilap. 68, 16. 1224, ref. Zbl. Bd. 28. S. 52.
Brouwer, H., Tromsau. Nederlansck tijdschr. geneesk. Jhrg. 70, Nr. 2, S. 142. ref. Zbl. 19, S. 483.
Cozzolino, Boll. Soz. Ital. Pediatr. 2, ref. Zbl. Bd. 28, S. 111.
Gierthmühlen, Münch. Med. Wschr. 1931, S. 271.
Gierthmühlen, F., Münch. Med. Wschr. 1931, I, S. 271.
Giosffi, M., Kinderärztl. Prax. 2, S. 207, 1931.
Hoffmann, W., Wschr. f. Kinderheilkunde. 43, S. 41 (1929).
Kairies, A. und Goetze, S., Z. Kinderheilkunde 55, 551.
Kaupe, W., Med., Klin. 1930, II.
Keller, Klopstock, A. u. Klopstock, E., Z. Kinderheilkde. 55, S. 112.
Knoepfelmacher, Der Keuchhusten. In Pfaudler-Schloßmann, Hdb. der Kinderheilkunde.
Kristensen, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 95. Nr. 31, ref. Zbl. 20, S. 484.
Krueger, Proc. Soc. exper. Biol. Med 30, 1097, ref. Zbl. Bd. 28, S. 661
Lochov u. Trofimova, Vestn. Mikrobiol. 11. 267, ref. Zbl. Bd. 28, S. 362.
Madsen, Uguestr. Laeg. 1933, 663, ref. Zbl. Bd. 28, S. 361.
— J. amer. med. Assoc. 101, 187, ref. Zbl. Bd. 28, S. 484.
— D. Med. Wschr. 1929. I. S. 559.
— Rev. franc. Pediatr. 5, 1929, ref. Zbl. Bd. 24, S. 576.
Mielke, F., Kinderärztliche Praxis 2, S. 206. 1931.
Oreviceanu et W. Grüneberg, Bull. Soc. Pediatr. Paris 1931. 29, S. 444, ref. Zbl. 26. S. 256.
Pagani, A.-Cesa, Terapia Jg 14, Nr. 64, ref. Zbl. Bd. 18, S. 170.
Pellegrini, O., Pediatrica, riv. Jg. 35, Heft 2, 1927, ref Zbl. Bd. 20, S. 631.
Prétet, Progrés méd. 1931, I, ref. Zbl. Bd. 25, S. 318.
Rasmussen, Bibliothek f. laeger Jhrg. 117, März-Heft 1925, ref. Zbl. Bd. 19, S. 483.
Rietschel, H., Kinderärztliche Praxis 1930, H. 3.
— Kinderärztliche Prais 4, 353.
Sauer, J. amer. med. Assoc. 100, ref. Zbl. Bd. 28, S. 239.
Stransky, Med. Klin. 1933, S. 804.
Schowalter, R. P.. Amer. j. Diss. Childr. 39, 544, 1930, ref. Zbl. Bd. 24, S. 425.
Ungar, Med. Klin. 1933, I.
Valgimigli, U., Atti. 13 Congr. Pediatr. Ital. 507—510 (1930).
Wullenweber, Kinderärztliche Praxis 4, S.260.

Lebenslauf.

Am 15. Juli 1909 wurde ich, Horst Hans Kurt Hermann Berger, in Weißenfels/Saale geboren. Meine Kindheit verbrachte ich im Elternhause und ging dann zuerst $2^1/_2$ Jahre auf die Bürgerschule (Mittelschule) in Weißenfels. 1918 kam ich auf das dortige Reformrealgymnasium, wo ich zu Ostern 1928 die Reifeprüfung ablegte.

Bis zur medizinischen Vorprüfung, die ich im Herbst 1930 in Leipzig bestand, studierte ich je ein Semester in Freiburg/Br., München und Greifswald und zwei in Leipzig. Nach dem Physikum war ich noch je ein Semester in Leipzig und Göttingen und ging dann für die letzten vier Semester nach Halle, wo ich im Herbst 1933 die Staatsprüfung ablegte.

Im Jahre 1932 bearbeitete ich die von der Medizinischen Fakultät Halle gestellte Preisaufgabe und erhielt den ausgesetzten Preis. Die Bearbeitung liegt auch dieser Dissertation zu Grunde.

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Februar 1934.
Referent: Professor Dr. Goebel.